

PEMERIKSAAN HEMOSTASIS SECARA KOMPREHENSIF DENGAN TROMBOELASTOGRAFI

COMPREHENSIVE HEMOSTASIS ASSAY WITH THROMBOELASTOGRAPHY

Donaliazarti^{1)*}

¹⁾ *Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas
Abdurrah, Pekanbaru, Riau, Indonesia 28292
(Email: donaliazarti@gmail.com)*

Abstrak

Uji konvensional pemeriksaan hemostasis memiliki sejumlah keterbatasan di antaranya pemeriksaan proses koagulasi dilakukan secara terpisah dan membutuhkan waktu cukup panjang. Identifikasi gangguan koagulasi secara tepat perlu dilakukan dengan menganalisis *whole blood*, dan saat ini telah tersedia tromboelastografi (TEG). Tromboelastografi mampu memeriksa berbagai fase berbeda dari proses koagulasi dan fibrinolisis serta dapat dilakukan dalam waktu singkat. Beberapa modifikasi TEG dikembangkan berupa penambahan berbagai reagen secara *in vitro* sehingga dapat digunakan untuk diagnosis koagulopati dan evaluasi terapi.

Kata kunci: fibrinolisis, hemostasis, koagulasi, tromboelastografi, *whole blood*

Abstract

Conventional testings of hemostasis examination have a number of limitations as well as coagulation phases are examined separately and take a long time. Proper identification of coagulation disorders is important by analyzing *whole blood*, and thromboelastography (TEG) is currently available. Thromboelastography is able to examine different phases of the coagulation and fibrinolysis process and can be finished in a short time. Several TEG modifications have been developed in the form of addition various reagents *in vitro* so it can be used for diagnosis of coagulopathy and evaluation of therapy.

Keywords: fibrinolysis, hemostasis, coagulation, thromboelastography, *whole blood*

Pendahuluan

Hemostasis merupakan proses tubuh untuk menghentikan kehilangan darah saat terjadi trauma jaringan. Proses ini melibatkan sejumlah faktor diantaranya vaskular, trombosit, faktor koagulasi, fibrinolisis dan inhibitornya (1). Hemostasis juga berperan untuk menjaga keseimbangan antara trombosis dan perdarahan (2).

Hemostasis merupakan proses gabungan aktivasi trombosit dan kaskade koagulasi untuk membentuk bekuan. Aktivasi kaskade koagulasi terjadi melalui dua jalur yaitu ekstrinsik dan intrinsik (1). Proses hemostasis diukur dengan uji konvensional seperti jumlah trombosit, *activated partial thromboplastin time* (aPTT) untuk pemeriksaan jalur intrinsik, *international normalized ratio* (INR), *prothrombin time* (PT) untuk pemeriksaan jalur ekstrinsik, *thrombin time* (TT), kadar fibrinogen, dan *fibrin degradation products* (FDPs) (3,4).

Berbagai uji tersebut memeriksa proses kaskade koagulasi secara terpisah dan membutuhkan waktu cukup panjang sehingga memperlambat terapi. Uji tersebut tidak dapat memeriksa fungsi trombosit (5,6). Umumnya pemeriksaan di atas menggunakan

sampel berupa plasma yang tidak mencerminkan dengan tepat keadaan pasien sebenarnya dan dilakukan pada suhu 37°C, bukan pada suhu pasien sebenarnya (4,7).

Identifikasi gangguan koagulasi secara tepat perlu dilakukan dengan menganalisis *whole blood*, dan saat ini telah tersedia TEG (8). Tromboelastografi memberikan penilaian global fungsi hemostasis dan dapat dilakukan dalam waktu singkat. Metode ini mampu mengatasi beberapa keterbatasan pada uji konvensional (7,9).

Tinjauan pustaka ini akan membahas tentang penggunaan TEG untuk menilai berbagai komponen yang terlibat dalam hemostasis serta interpretasinya dalam rangka membantu diagnosis koagulopati dan evaluasi pengobatan.

Isi

1. Definisi

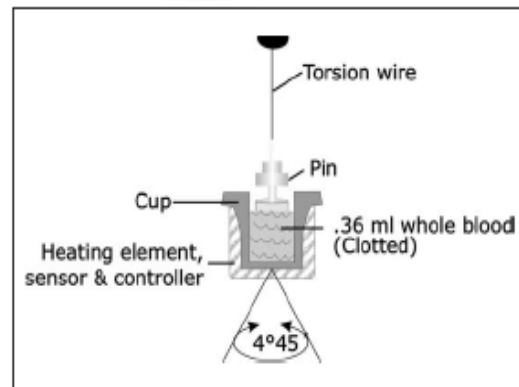
Tromboelastografi merupakan suatu metode pemeriksaan koagulasi yang mampu mengukur sifat fisik darah sebagai cairan yang dinamis (8). Tromboelastografi digunakan untuk memeriksa berbagai fase berbeda dari koagulasi dan fibrinolisis sehingga

memberikan informasi yang tepat untuk mendeteksi gangguan hemostasis (10). Tromboelastografi dapat dilakukan di dekat pasien (*bed side/point of care testing*) atau di laboratorium. Pemeriksaan ini memberikan hasil dalam waktu kurang dari 60 menit (11).

2. Prinsip Pemeriksaan

Tromboelastografi memeriksa proses koagulasi darah termasuk interaksi komponen di dalamnya (seluler dan plasma) yang memengaruhi kecepatan, struktur dan penguraian bekuan (3). Tromboelastografi menggunakan *cup* silindris dan sampel darah dimasukkan ke dalamnya. *Pin* dari bagian atas alat (*torsion wire*) diletakkan dalam *cup* yang berisi sampel. *Cup* akan berputar mengelilingi *pin* dengan sudut $\pm 4,75^\circ$ setiap 10 detik. Pergerakan *cup* akan ditransmisikan ke *pin* setelah benang-benang fibrin yang terbentuk menghubungkan *cup* dan *pin*. Kekuatan fibrin memengaruhi besarnya gerakan *pin* sehingga fibrin yang kuat mampu menggerakkan *pin* searah dengan gerakan *cup* (Gambar 1) (12,13). Gerakan rotasi *cup* akan dideteksi oleh transduser elektromekanik, diubah menjadi sinyal elektrik dan

diamplifikasi membentuk suatu grafik (tromboelastogram), kemudian ditampilkan di layar komputer (7,10).



Gambar 1. Alat TEG dan Prinsip Kerjanya (12)

3. Parameter Pemeriksaan

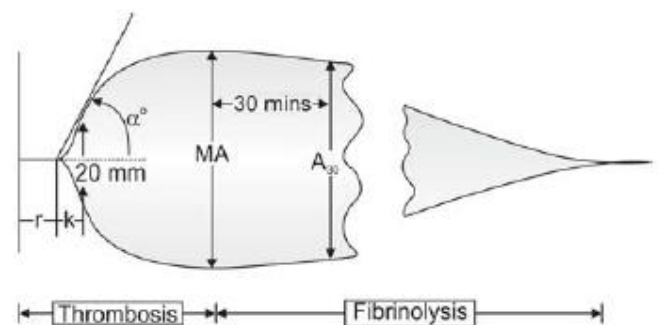
Parameter pemeriksaan yang terdapat dalam tromboelastogram (Gambar 2) adalah sebagai berikut:

- Waktu-r, menunjukkan periode waktu mulai dari awal pemeriksaan sampai awal terbentuknya fibrin. Fase ini akan memanjang jika terdapat defisiensi faktor pembekuan atau obat antikoagulan

- dan memendek jika terdapat keadaan hiperkoagulasi (7,12,13).
- b. Waktu-k, menunjukkan periode waktu dari awal terbentuknya fibrin sampai amplitudo tromboelastogram mencapai 20 mm. Fase ini akan memanjang jika terdapat defisiensi faktor pembekuan, obat antikoagulan atau inhibitor trombosit. Fase ini akan memendek jika terdapat keadaan hiperkoagulasi (7,11).
 - c. Sudut- α , yaitu sudut antara garis tengah tromboelastogram dengan garis tangensial pada samping grafik. Sudut ini menunjukkan kecepatan terbentuknya fibrin (*cross-linking*). Parameter k dan α memberikan informasi yang mirip, keduanya sangat dipengaruhi oleh kadar fibrinogen dan sedikit dipengaruhi trombosit, sehingga pemanjangan k dan menurunnya sudut α menunjukkan kadar fibrinogen yang rendah. Sudut α akan meningkat jika terdapat keadaan hiperkoagulasi (7,14).
 - d. Amplitudo maksimum/*maximum amplitude* (MA), menunjukkan kekuatan bekuan yang berhubungan dengan jumlah dan fungsi trombosit serta interaksinya dengan fibrin.

Nilai MA sangat dipengaruhi oleh jumlah dan fungsi trombosit dan sedikit dipengaruhi oleh kadar fibrinogen, sehingga nilai MA yang menurun disertai nilai r, k dan α yang normal menunjukkan trombositopenia atau disfungsi trombosit (7,10,11).

- e. Indeks lisis/*lysis index*/LI30 (LI60), menunjukkan persentase penurunan amplitudo 30 menit atau 60 menit post MA dan memberikan gambaran tentang derajat fibrinolisis (7,13).
- f. Amplitudo30/A30 (A60), menunjukkan amplitudo 30 (60) menit post MA, memberikan informasi yang mirip dengan LI (7,12).



Gambar 2. Parameter pada TEG (7)

4. Sampel dan Pra Analitik Pemeriksaan

Sampel berupa *whole blood* yang biasanya diambil dari kateter vena sentralis atau arteri karena TEG sering dilakukan di ruang operasi atau

intensive care unit (ICU). Jumlah sampel yang dibutuhkan sebanyak ± 3 cc yang diambil tanpa antikoagulan dan dianalisis dalam waktu 4-5 menit (15). Pemeriksaan dapat ditunda sampai 2 jam jika dimasukkan ke dalam tabung dengan antikoagulan natrium sitrat 3,2%, tetapi waktu standar yang direkomendasikan untuk memulai proses pemeriksaan adalah 15–30 menit, jika lebih dari itu darah dapat disimpan pada suhu 4°C (11).

Awalnya pemeriksaan koagulasi dengan TEG hanya menggunakan sampel *whole blood* (12). Perkembangan teknologi saat ini memberikan beberapa modifikasi dengan menambahkan berbagai reagen secara *in vitro* sehingga metode ini tidak hanya berguna untuk diagnosis koagulopati tetapi juga untuk mengevaluasi pengobatan secara *in vitro* (Tabel 1) (12,13).

Tabel 1. Jenis Sampel pada TEG dan Tujuan Penggunaannya (12)

No	Jenis Sampel	Darah / Reagen	Tujuan
1.	Tanpa perlakuan khusus / <i>Native</i>	<i>Native whole blood</i> (NWB)	Pemeriksaan koagulasi secara umum
2.	Diaktivasi	NWB & <i>Celite</i> /kaolin /TF/Trombin	Analisis cepat
3.	Antifibrinolisis	WB & amicar/aprotinin	Menghilangkan proses fibrinolisis
4.	Heparinase	WB & Heparinase	Menghilangkan efek heparin
5.	Sitrat/ <i>Citrated</i>	<i>Citrated Whole Blood</i> (CWB)	Memperpanjang penyimpanan
6.	Sitrat yang diaktivasi / <i>Activated Citrated</i>	CWB & <i>Celite</i> /kaolin /TF/Trombin	Analisis cepat
7.	Inhibitor trombosit	WB & ReoPro	Menghambat fungsi trombosit

Pada pasien yang bukan pasien gawat darurat, dapat dilakukan beberapa persiapan seperti pemeriksaan hemostasis yang umum dikerjakan. Pasien menghentikan beberapa pengobatan yang bisa mempengaruhi pemeriksaan hemostasis kecuali pemeriksaan tersebut digunakan untuk pemantauan pengobatan (antikoagulan). Obat tersebut di antaranya pil KB, obat anti inflamasi non steroid, steroid, asam traneksamat, heparin, warfarin, dan vitamin K (16). Pemeriksaan tidak dianjurkan pada pasien setelah latihan berat. Pengambilan darah sebaiknya dilakukan saat pasien dalam keadaan santai dan dilakukan di ruangan yang

hangat (17).

Terdapat hal-hal yang harus diperhatikan pada pengambilan darah di antaranya hindarkan terbentuknya busa dan meminimalisir melakukan pembendungan dengan tourniquet. Trauma pengambilan diusahakan seminimal mungkin agar tidak meningkatkan TF atau dilakukan *system two syringe technique* yaitu sampel pertama untuk pemeriksaan serum (menggunakan tabung tanpa zat aditif) dan sampel kedua untuk hemostasis (16). Volume darah pada pengambilan sampel dengan antikoagulan harus tepat sesuai dengan volume tabung dan segera dihomogenkan agar tidak terbentuk bekuan tetapi tidak boleh dikocok karena menyebabkan hemolisis. Pada pengambilan darah dari jalur vaskular seperti kateter vena sentralis, maka sebelum darah diambil, diberikan 5 mL NaCl fisiologis, kemudian 5 mL pertama dibuang dan berikutnya baru diambil untuk pemeriksaan hemostasis menggunakan spuit dan dipindahkan ke tabung (17).

Celite dan kaolin berperan sebagai aktivator permukaan pada jalur intrinsik. Heparinase merupakan enzim yang memecah heparin dengan cepat dan spesifik menjadi fragmen kecil

inaktif tanpa memengaruhi komponen lain dalam proses koagulasi. ReoPro merupakan fragmen antibodi yang menghambat agregasi trombosit dengan cara berikatan pada reseptor fibrinogen GPIIb/IIIa (10,12).

5. Nilai Normal

Rentang nilai normal hasil pemeriksaan TEG tampak pada Tabel 2.

Tabel 2. Rentang Nilai Normal Pemeriksaan Beberapa Jenis Sampel TEG (12)

Jenis sampel	R (menit)	K (menit)	α (derajat)	MA (mm)
<i>Native</i>	12-26	3-13	14-46	42-63
<i>Native+celite/kaolin</i>	4-8	0-4	47-74	54-72
<i>Native+tissue factor</i>	1-3	1-3	57-78	55-75
<i>Citrated</i>	9-27	2-9	22-58	44-64
<i>Citrated+celite/kaolin</i>	2-8	1-3	55-78	51-69
<i>Citrated+tissue factor</i>	0-2	0-5	52-82	46-72

6. Aplikasi Klinis

6.1 Defisiensi Faktor Koagulasi dan Efek Heparin

Pemanjangan waktu pembekuan (CT atau r) dapat disebabkan efek heparin atau defisiensi faktor koagulasi. Pemeriksaan TEG dapat memberikan gambaran dengan membandingkan pemeriksaan waktu pembekuan yang diaktifkan secara intrinsik (diaktivasi kaolin) dan pemeriksaan menggunakan heparinase. Heparinase memecah dan menginaktifkan heparin jika terdapat di dalam sampel (3). Pasien dengan trauma

dan operasi besar dapat mengalami *dilutional coagulopathy* yaitu pengenceran faktor koagulasi setelah pemberian cairan dalam jumlah besar sehingga nilai r/CT memanjang sedangkan operasi jantung sering berhubungan dengan pemakaian heparin. Pada operasi transplantasi hepar terjadi gangguan organ berupa penurunan sintesis dan klirens faktor pembekuan (9).

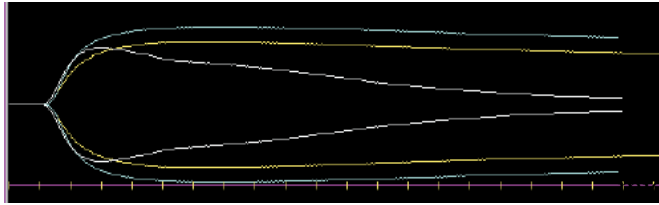
Parameter pada TEG (r) akan kembali normal dengan pemeriksaan heparinase, jika pemanjangan waktu pembekuan disebabkan heparin. Sebaliknya, jika terdapat defisiensi faktor koagulasi maka waktu pembekuan pada pemeriksaan dengan heparinase akan mirip dengan pemeriksaan secara intrinsik. Pada keadaan terdapat keduanya (heparin dan defisiensi faktor), maka waktu pembekuan akan menurun dengan heparinase tetapi tidak kembali normal karena terdapat defisiensi faktor koagulasi (3).

6.2 Hiperfibrinolisis

Hiperfibrinolisis dibagi menjadi dua yaitu primer dan sekunder. Hiperfibrinolisis primer disebabkan overaktivitas sistem fibrinolisis dan hiperfibrinolisis sekunder atau reaktif

disebabkan peningkatan aktivitas sistem fibrinolisis sebagai respons meningkatnya koagulasi seperti pada koagulasi intravaskular diseminata (3). Pengeluaran tPA oleh sel endotel dapat dirangsang oleh inflamasi dan stres sehingga gambaran hiperfibrinolisis mungkin ditemukan pada pasien trauma, tindakan obstetrik, transplantasi hepar dan operasi jantung. Hiperfibrinolisis merupakan salah satu penyebab perdarahan perioperatif dan TEG merupakan baku emas untuk mendiagnosisnya (5,18).

Amplitudo TEG akan cepat menurun setelah terbentuknya MA pada fibrinolisis sistemik (Gambar 3) (12). Hiperfibrinolisis diperkirakan terjadi ketika penurunan amplitudo 30 menit lebih dari 7,5% MA atau penurunan amplitudo 1 jam lebih dari 15% MA (3,12). Penting untuk membedakan hiperfibrinolisis dan retraksi bekuan yang memiliki penurunan amplitudo 1 jam lebih kecil (< 15% MA). Retraksi bekuan disebabkan terjadinya disosiasi benang fibrin dari dinding *cup* ketika interaksi fibrin dan reseptor trombosit GPIIb/IIIa menguat (5,18).



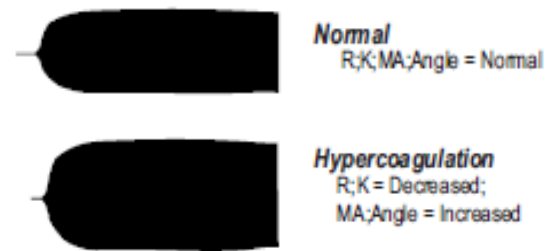
Gambar 3. Gambaran Hiperfibrinolisis pada TEG: Normal (Biru/Grafik Terluar), Hiperfibrinolisis (Putih/Grafik Terdalam) dan Hiperfibrinolisis dengan Pemberian Amicar/Antifibrinolisis (Kuning / Grafik Tengah) (12)

6.3 Hiperkoagulasi

Peningkatan proses pembentukan bekuan pada gambaran TEG berhubungan dengan keadaan hiperkoagulasi. Waktu k dan r akan memendek serta sudut α dan MA akan meningkat (Gambar 4) (12). Hiperkoagulasi merupakan gambaran awal *disseminated intravascular coagulation* (DIC) yang bisa terjadi pada pasien trauma, transplantasi hepar, dan tindakan obstetrik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa MA pada TEG digunakan untuk memantau pasien yang berisiko mengalami hiperkoagulasi selama operasi (10). Suatu penelitian dilakukan pada 240 pasien operasi, 6 mengalami infark miokard, 2 mengalami *deep vein thrombosis* (DVT), 2 mengalami emboli paru, dan 2 mengalami gangguan

tebrovaskular. Sejumlah 95 pasien menunjukkan peningkatan MA dan dua pasien yang mengalami infark miokard menunjukkan peningkatan MA

(10,12).



Gambar 4. Perbandingan Gambaran TEG Normal dan Hiperkoagulasi (12)

Kesimpulan

Tromboelastografi merupakan suatu alat yang mampu memeriksa berbagai fase berbeda dari koagulasi dan fibrinolisis serta dapat dilakukan dalam waktu singkat. Interpretasi hasil dilakukan berdasarkan sejumlah parameter yang ditampilkan dalam tromboelastogram. Pemeriksaan menggunakan sampel berupa whole blood dan saat ini dikembangkan penambahan berbagai reagen secara *in vitro* sehingga alat ini berguna untuk diagnosis koagulopati dan evaluasi terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Colman RW, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, Marder VJ. Overview of Hemostasis in Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Fifth Edition. Lippincott Williams Wilkins. 2006: 3-14.
2. Baklaja R, Pesic MC, Czarnecki J. Hemostasis and Blood Coagulation in Hemostasis and Hemorrhagic Disorders. Fermentation Biotec GmbH Germany. 2008: 14-52.
3. Lang T & Depka MV. Possibilities and Limitations of Thromboelastometry / Thromboelastography. Hamostaseologie. 2006; 26(1): 21-9.
4. Ganter MT & Hofer CK. Coagulation Monitoring: Current Techniques and Clinical Use of Viscoelastic Point of Care Coagulation Devices. Anesthesia & Analgesia. 2008; 106(5): 1366-75.
5. Bolliger D, Sceberger MD, Tanaka KA. Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice. Transfusion Medicine Reviews. 2012; 25(1):1-13.
6. Sankarankutty A, Nascimento B, Luz LT, Rizoli S. TEG and ROTEM in Trauma : Similar Test but Different Results? World Journal Of Emergency Surgery. 2012; 7(2): 1-8.
7. Thakur M & Ahmed AB. A Review of Thromboelastography, International Journal Perioperative Ultrasound Application Technology. 2012; 1(1): 25-9.
8. Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, Ostrowski SR. Thromboelastography and Thromboelastometry in Assessing Coagulopathy in Trauma, Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. 2009; 17(45): 1-8.
9. Mazibuko AZ, Thromboelastography. Department of Anaesthetics University of Kwazulu Natal. 2009 [dilihat tanggal 15 November 2013]. Diunduh dari www.anaesthetics.ukzn.ac.za.
10. Kroll MH. Thromboelastography: Theory and Practice in Measuring Hemostasis, Clinical Laboratory News. American Association for Clinical Chemistry. 2010; 36(12): 8-10.
11. Galvez K & Cortes C. Thromboelastography: New Concept in Haemostasis Physiology and Correlation with Trauma Associated Coagulopathy, Columbian Journal of Anesthesiology. 2012; 40:224-30.
12. Haemscope. TEG 5000 Thromboelastograph Hemostasis System. Haemoscope Corporation, 2007 [Dilihat tanggal 15 November 2013]. Diunduh dari www.haemonetics.com.
13. Enriquez LJ & Lesserson LS. Point of Care Coagulation Testing and Transfusion Algorithms. British Journal of Anesthesia. 2009; 103(1): i14-i22.
14. Sawyer MM, Myers G, Humphrey J, Chandler M. Trauma and Thromboelastography: How Changes in The Understanding of Coagulopathy, Testing and Hospital Systems Have Changed One Group's Practice. Seminar in Cardiothoracic Vascular Anesthesia. 2012; 16:142-52.
15. Bowbrick VA, Mikhailidis DP, Stansby G. The Use of Citrated

- Whole Blood in Thromboelastography. International Anaesthesia Research Society. 2000; 90: 1086-8.
16. Wirawan R. Pemeriksaan Laboratorium Hematologi, Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2011: 267-77.
 17. Fritsma GA. Laboratory Evaluation of Hemostasis in Hematology: Clinical Principles and Applications. Fourth Edition, Editor: Rodak BF, Fritsma GA, Keohane EM, USA: Elsevier Saunders. 2012: 734-61.
 18. Carey M & Cressey DM. Hyperfibrinolysis - is it common? Measurement and Treatment Including The Role of Thromboelastography. AVMA Medival & Legal Journal. 2009; 15:188-91.